N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 2194

Article principal
recouvrant en partie

la T H E S E présentée
pour l'obtention
du grade de DOCTEUR ES SCIENCES
Physiques
A L'UNIVERSITE DE PARIS VI

par Madame Curé Jacqueline

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude de la réaction de Réformatsky : Préparation et propriétés des organozinciques issus des α-bromesters et des α-bromamides.

soutenue le : 4 MAI 1972 1972

devant la Commission d'examen composée de :

- Mr P. MAITTE — Président
- Mr M. GAUDEMAR — examinateurs
- Mr J. NORMANT

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 2194

Article principal
recouvrant en partie

la T H E S E présentée
pour l'obtention
du grade de DOCTEUR ES SCIENCES
Physiques
A L'UNIVERSITE DE PARIS VI

par Madame Curé Jacqueline

Sujet de la thèse : Contribution à l'étude de la réaction de Réformatsky : Préparation et propriétés des organozinciques issus des α-bromesters et des α-bromamides.

soutenue le : 1972

devant la Commission d'examen composée de :

- Mr P. MAITTE — Président
- Mr M. GAUDEMAR — examinateurs
- Mr J. NORMANT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1969, n° 7 p. 2471.

N° 426. — Sur la réaction de Réformatsky. Préparation et réactivité du complexe métallique intermédiaire,

par Jacqueline Curé (*) et Marcel Gaudemar.

(*Laboratoire de synthèse organométallique, Faculté des Sciences, bâtiment F, 9, quai Saint-Bernard, Paris, Ve.*)

(*Manuscrit reçu le* 6.2.69.)

Les complexes halogénozinciques de plusieurs α-bromesters sont facilement préparés au sein du méthylal. Les métalliques qui en résultent se condensent normalement aux aldéhydes et aux cétones. Les rendements en β-hydroxyesters sont souvent supérieurs à ceux obtenus par la méthode classique de Réformatsky. Cette dernière réaction peut donc être avantageusement décomposée en ses deux phases fondamentales.

Quelques β-hydroxyesters nouveaux sont décrits.

Depuis sa découverte en 1887 la synthèse des β-hydroxyesters selon Réformatsky a donné lieu à de très larges développements. Mais il n'entre pas dans nos intentions d'en donner ici une bibliographie exhaustive. Rappelons simplement que la réaction, dans sa forme originale, consistait à chauffer un dérivé carbonylé avec un α-bromester, en présence de zinc, au sein du benzène. Puis, très tôt, divers auteurs apportèrent des modifications quant à la nature du solvant ou du métal.

Il est par contre curieux de constater le petit nombre de références relatives au complexe bromozincique intermédiaire. L'intérêt que pouvait présenter ce dernier n'avait pourtant pas échappé à Réformatsky car il chargea en 1908 l'un de ses élèves, Zeltner, de poursuivre des recherches dans ce sens. Malheureusement, à cette époque, la synthèse organométallique n'était pas encore assez évoluée et les travaux de Zeltner n'aboutirent pas. Ce n'est que depuis une quinzaine d'années que l'on trouve dans la littérature quelques renseignements précis relatifs à la préparation des complexes intermédiaires de Réformatsky. Encore les auteurs conduisirent-ils leurs essais dans le but de résoudre des cas particuliers et non pour améliorer fondamentalement une technique déjà existante.

Le mérite revient à A. Siegel et H. Kekeis (1) d'avoir en 1953 obtenu les premiers, d'une façon pratique, un dérivé zincique issu du bromacétate d'éthyle et du zinc au sein d'un mélange éther-benzène. Le rendement n'est que moyen. C. A. Grob et P. Brenneisen (2) reprirent cette technique, avec quelques modifications, puis W. R. Vaughan, S. C. Bernstein et M. E. Lorber (3) l'appliquèrent avec un peu plus de succès, malgré une réaction de dimérisation relativement importante, au cas de l'α-bromo-isobutyrate d'éthyle.

D'autre part, dès 1958, L. K. H. Vinograd et N. S. Vul'Fson (4) signalèrent la possibilité de préparer, en présence d'une petite quantité d'iodure de méthyl-magnésium, le zincique du bromacétate d'éthyle au sein de l'éther seul; le rendement reste moyen. La méthode fut reprise par M. H. Palmer et J. A. Reid (5) et par E. H. Charleswoth et P. Charleson (6).

Enfin l'un de nous (7), frappé par la similitude des problèmes théoriques et pratiques posés par les métalliques issus des bromures allyliques d'une part, et des α-bromoesters d'autre part, signala en 1962 la possibilité de préparer dans le tétrahydrofuranne, avec un mauvais rendement il est vrai, le zincique du bromacétate d'éthyle. Depuis, la nécessité d'obtenir les complexes intermédiaires de Réformatsky à l'état de pureté satisfaisante, en vue de leur étude spectrale, nous a incité à reprendre l'étude des différents paramètres de la réaction. Nous avons pu ainsi montrer que le choix du solvant est fondamental. Plusieurs publications (8, 9, 10, 11, 12) de notre équipe de recherche l'ont confirmé.

Le présent mémoire a pour but de préciser la préparation, selon notre méthode, des zinciques issus de l'α-bromoacétate d'éthyle, de l'α-bromo isobutyrate d'éthyle et de l'α-bromo-diéthylacétate d'éthyle et d'examiner leur réactivité vis-à-vis de la fonction dérivé carbonylé.

(*) Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Mme J. Curé.

Préparation des complexes bromozinciques à partir de l'α-bromacétate d'éthyle, de l'α-bromo-isobutyrate d'éthyle et de l'α-bromo-diéthylacétate d'éthyle.

Cette préparation ne présente pas plus de difficultés que celle des magnésiens classiques. Deux facteurs de réussite sont fondamentaux : le solvant, qui doit être du méthylal (diméthoxyméthane) parfaitement anhydre et exempt d'alcool méthylique; la température, qui ne doit pas s'abaisser au-dessous de 40° sinon l'attaque du métal s'arrête. Si ces conditions sont respectées, la réaction :

$$BrCH_2-COOEt + Zn \xrightarrow{\text{méthylal}} BrZnCH_2-COOEt$$

est à peu près stœchiométrique.

L'étude de la structure du zincique formé fait l'objet d'autres publications et, en conséquence, nous écrivons simplement une forme C-métallée, sans que cela puisse être interprété comme une option sur la nature réelle du métallique.

Celui-ci est testé par hydrolyse : 80 % de la quantité théorique d'acétate d'éthyle sont obtenues, sans queue notable de distillation. Il est donc raisonnable d'admettre un rendement en métallique presque quantitatif.

En effet, une petite fraction d'ester est perdue au cours des traitements; de plus, la consommation du métal en quantité théorique et l'absence de queue de distillation montrent que la réaction de Würtz est pratiquement inexistante et que le métallique ne réagit que très faiblement sur lui-même.

Dans les mêmes conditions, l'α-bromo-isobutyrate d'éthyle attaque le zinc d'une façon analogue. La consommation du métal en quantité stœchiométrique exclut la réaction de Würtz. Après hydrolyse, 72 % d'isobutyrate d'éthyle sont recueillis; mais la présence de 10 % de queues de distillation montre que le métallique est moins stable que le précédent.

Enfin toujours dans les mêmes conditions, l'α-bromo-diéthylacétate d'éthyle attaque le zinc plus laborieusement que les deux bromesters précédents. Le rendement en ester d'hydrolyse est de 76 %.

TABLEAU I

Bromester	Aldéhyde	Méthode	Rdt % en hydroxyester	Littérature : Rdt % en hydroxyester
$BrCH_2 - COOEt$	$CH_3 - CHO$	(*a*)	57	45 (13)
$BrCH_2 - COOEt$	$C_3H_7 - CHO$	(*a*)	80	39 (14)
$BrCH_2 - COOEt$	$C_6H_{13} - CHO$	(*a*)	60	54 (15) (16)
$BrCH_2 - COOEt$	$CCl_3 - CHO$	(*a*)	65	38 (17) (18)
$BrCH_2 - COOEt$	$(CH_3)_2CH - CHO$	(*a*)	61	35 (19)
$BrCH_2 - COOEt$	$C_6H_5 - CHO$	(*a*)	72	61 (20)
$(CH_3)_2CBr - COOEt$	$C_6H_5 - CHO$	(*a*)	71	78 (21)

(*a*) Méthode en 2 temps.

TABLEAU II

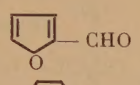
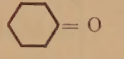
Bromester	Cétone	Méthode	Rdt % en hydroxyester	Littérature : Rdt % en hydroxyester
$BrCH_2 - COOEt$	$(CH_3)_2C = O$	(*a*)	66	40 (22)
$BrCH_2 - COOEt$	$(CH_3)_3C - C(=O) - CH_3$	(*b*)	77	73 (23) 53 (24) 50 à 55 (25)
$BrCH_2 - COOEt$	$CH_3 - C(=O) - C_6H_5$	(*a*)	87	90 (26)
$BrCH_2 - COOEt$	$C_6H_5 - C(=O) - C_6H_5$	(*a*)	78	75 (27)
$BrCH_2 - COOEt$		(*a*)	65	(*) (28)
$BrCH_2 - COOEt$		(*a*)	60	56 (29)
$(CH_3)_2CBr - COOEt$	$CH_3 - C(=O) - C_2H_5$	(*a*)	83	55 (30) (31)

(*) O. Wallach (28) indique qu'il n'a jamais pu avoir une analyse correcte de l'hydroxyester. Ce dernier a été entrevu mais aucun rendement n'est indiqué.

(*a*) Méthode en 2 temps.

(*b*) Réformatsky dans méthylal.

TABLEAU III

Bromester	$>C=O$	Méthode	Rdt % en hydroxyester	Littérature : Rdt
$BrCH_2-COOEt$	$CH_3-CH=CH-CHO$	(*a*)	36	acide insaturé : 60 % (32)
$BrCH_2-COOEt$	$C_6H_5-CH=CH-C(=O)-C_6H_5$	(*a*)	66	ester insaturé : 28 % (33)
$BrCH_2-COOEt$	$(CH_3)_2C=CH-C(=O)-CH_3$	(*a*)	48	ester insaturé : (34)
$(CH_3)_2CBr-COOEt$		(*a*)	72	ester insaturé : 61 % (35)
$BrC(C_2H_5)_2-COOEt$		(*a*)	65	acide : 6 % (36)

Réactivité des complexes bromozinciques précédents vis-à-vis de la fonction dérivé carbonylé.

Apparemment sans action, dans les conditions habituelles sur les dérivés des acides, ces complexes bromozinciques réagissent tout aussi facilement que les magnésiens ordinaires avec les aldéhydes et les cétones. Les rendements sont généralement bons; ils sont surtout peu sensibles à la nature du dérivé carbonylé. Le rendement maximum en hydroxyester est obtenu lorsque le réactif et l'organométallique sont opposés en quantités équimoléculaires; le sens de l'introduction n'a pas d'importance. Dans quelques cas il y a avantage à utiliser la technique en un temps, mais dans le méthylal, ce qui confirme l'importance du solvant.

Dans une première partie, afin de tester notre méthode, nous avons systématiquement refait des condensations déjà décrites suivant la technique classique. Nos résultats, consignés dans les tableaux I et II, montrent qu'à deux exceptions près nos rendements sont supérieurs à ceux de la littérature, parfois très substantiellement.

Dans un second temps nous nous sommes placés dans le cas où l'hydroxyester n'est pas décrit, à notre connaissance; mais l'acide ou l'ester éthylénique est connu, soit parce que c'était le produit désiré par l'auteur, soit parce que l'hydroxyester n'avait pas pu être isolé. Dans tous ces exemples nous obtenons ce dernier sans difficulté (tableau III).

Nous avons également essayé des condensations qui, à notre connaissance, ne sont pas décrites dans la littérature. Là aussi, les hydroxyesters s'obtiennent très facilement (tableau IV).

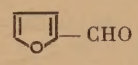
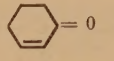
Les métalliques que nous venons de décrire se comportent donc tout à fait normalement dans les réactions d'additions sur la fonction dérivé carbonylé.

Nous remarquons, sur le tableau III, que les essais relatifs au bromacétate d'éthyle et aux cétones α-éthyléniques conduisent toujours aux hydroxyesters (addition 1-2). Les structures ont été vérifiées par RMN (voir partie expérimentale). Ceci est tout à fait en accord avec les travaux de J. C. Dubois et coll. (37). Ces derniers signalent en effet, que l'addition 1-4 est observée dans le cas des α-bromesters ramifiés. Par contre, l'α-bromoacétate d'éthyle et l'α-bromopropionate d'éthyle donnent des additions 1-2.

Passage aux acétates des β-hydroxyesters.

Notre méthode permet enfin de préparer très facilement les acétates de β-hydroxyesters sans isoler ces derniers.

TABLEAU IV

Bromester	$>C=O$	Méthode	Rdt % en hydroxy-ester
$BrCH_2-COOEt$		(*a*)	50
$BrCH_2-COOEt$	$(CH_3)_2CH-CH_2-C(=O)-CH_3$	(*a*)	45
$BrCH_2-COOEt$	$CH_2Cl-C(=O)-CH_3$	(*a*)	77
$BrCH_2-COOEt$	$(CH_3)_2CH-C(=O)-CH(CH_3)_2$	(*a*) (*b*)	31 50
$BrCH_2-COOEt$		(*a*)	36

(*a*) Méthode en 2 temps.
(*b*) Réformatsky dans méthylal.

Après avoir condensé le dérivé carbonylé avec le réactif bromozincique il suffit d'ajouter la quantité stœchiométrique de chlorure d'acétyle. Cette méthode présente un grand intérêt dans le cas où l'hydroxyester est d'obtention difficile.

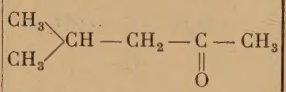
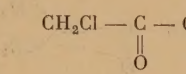
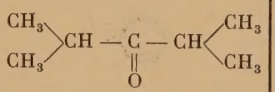
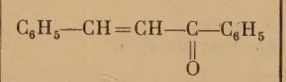
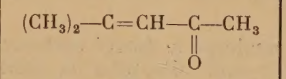
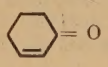
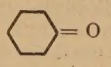
Nos résultats sont réunis dans le tableau V.

Nous terminerons cette étude par une remarque. Il est connu (36), dans certains des cas où la synthèse de Réformatsky marche mal, qu'il est avantageux de remplacer le zinc par le magnésium. Deux des exemples cités concernent l'α-bromoisobutyrate d'éthyle opposé à la butanone et l'α-bromodiéthylacétate d'éthyle opposé à la cyclohexanone. Nous avons repris ces deux exemples et notre méthode nous a permis d'obtenir les hydroxyesters avec un bon rendement (voir tableaux).

TABLEAU V

Bromester	$>C=O$	Acétates	Rdt %
$BrCH_2-COOEt$	$CH_3-CH=CH-CHO$	$CH_3-CH=CH-\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2COOEt$	52
$BrCH_2-COOEt$	C_6H_5-CHO	$C_6H_5-\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2COOEt$	74
$BrCH_2-COOEt$	$(CH_3)_2CH-CHO$	$(CH_3)_2CH-\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2COOEt$	50
$BrCH_2-COOEt$	$(CH_3)_2C=O$	$(CH_3)_2\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{\vert}{C}}-CH_2COOEt$	51
$(CH_3)_2CBr-COOEt$	CCl_3-CHO	$CCl_3CH-\underset{\displaystyle OCOCH_3}{\underset{\vert}{C}}(CH_3)_2COOEt$	49

TABLEAU VI

Bromester	$>C=O$	Hydroxyesters				
		Rdt %	Eb°/mmHg	n_D^{22}	d_4^{22}	Analyse
$BrCH_2-COOEt$	$CH_3-CH=CH-CHO$	36	104-105/10	1,443	1,009	$C_8H_{14}O_3$: Calc. % : C 60,94 H 8,92 ; Tr. : 60,30 9,35
$BrCH_2-COOEt$.		50	85-87/0,1	1,476	1,157	$C_9H_{12}O_4$: Calc. % : C 58,69 H 6,57 ; Tr. : 58,95 6,69
$BrCH_2-COOEt$.		45	98/12	1,428	0,982	$C_{10}H_{20}O_3$: Calc. % : C 63,79 H 10,71 ; Tr. : 64,11 10,09
$BrCH_2-COOEt$.		77	90-92/10	1,449	1,150	$C_7H_{13}ClO_3$: Calc. % : C 46,53 H 7,20 Cl 19,66 ; Tr. : 46,85 7,43 20,01
$BrCH_2-COOEt$.		50	62-63/0,3	1,442	0,971	$C_{11}H_{22}O_3$: Calc. % : C 65,31 H 10,96 ; Tr. : 65,79 10,71
$BrCH_2-COOEt$.		66	F = 87°			$C_{19}H_{20}O_3$: Calc. % : C 77,00 H 6,80 ; Tr. : 76,76 6,97
$BrCH_2-COOEt$.		48	89-90/10	1,447	1,009	$C_{10}H_{18}O_3$: Calc. % : C 64,49 H 9,74 ; Tr. : 64,21 9,99
$BrCH_2-COOEt$.		36	72-75/0,04	1,472	1,050	$C_{10}H_{16}O_3$: Calc. % : C 65,19 H 8,75 ; Tr. : 65,20 8,80
$(CH_3)_2CBr-COOEt$		72	80-82/0,15	1,471	1,093	$C_{11}H_{16}O_4$: Calc. % : C 62,25 H 7,60 ; Tr. : 61,91 7,47
$BrC(C_2H_5)_2-COOEt$		65	145-146/10	1,473	1,013	$C_{14}H_{26}O_3$: Calc. % : C 69,38 H 10,81 ; Tr. : 69,53 10,64

Partie expérimentale.

1) *Zinc.* Le métal utilisé se présente sous forme de tournures de 1/10 de mm environ d'épaisseur obtenues à partir d'un lingot de zinc électrolytique. Ce zinc ne subit aucune préparation.

2) *Méthylal.* Des essais de purification du méthylal technique contenant une quantité notable d'alcool méthylique se sont soldés par des résultats peu satisfaisants.

Il convient donc de se procurer un méthylal de bonne qualité et de le traiter comme suit : des fils de sodium sont ajoutés à intervalles d'environ 24 h jusqu'à cessation de toute réaction. Le solvant est alors distillé puis conservé sur sodium ou sur tamis moléculaire.

3) *Préparation du zincique issu du bromacétate d'éthyle.* Voir référence (9).

TABLEAU VII

Bromester	$\rangle C = O$	$R\rangle C(OCOCH_3) - C(R'')(R'') - COOEt$				
		Rdt %	Eb°/mmHg	n_D^{22}	d_4^{22}	Analyse
$BrCH_2 - COOEt$.	$CH_3 - CH = CH - CHO$	52	60-62/0,2	1,436	0,956	$C_{10}H_{16}O_4$: Calc. % : C 59,98 H 8,05 ; Tr. : 59,48 7,98
$BrCH_2 - COOEt$.	$C_6H_5 - CHO$	74	105-106/0,2	1,486	1,077	$C_{13}H_{16}O_4$: Calc. % : C 66,08 H 6,83 ; Tr. : 66,72 7,18
$BrCH_2 - COOEt$.	$(CH_3)_2CH - CHO$	50	102-103/11	1,423	0,981	$C_{10}H_{18}O_4$: Calc. % : C 59,38 H 8,97 ; Tr. : 59,78 9,14
$BrCH_2 - COOEt$.	$(CH_3)_2C = O$	51	88-89/10	1,419	0,991	$C_9H_{16}O_4$: Calc. % : C 57,43 H 8,57 ; Tr. : 57,62 8,81
$(CH_3)_2CBr-COOEt$	$CCl_3 - CHO$	49	102-103/0,1	1,471	1,264	$C_{10}H_{15}O_4Cl_3$: Calc. % : C 39,29 H 4,94 Cl 34,84 ; Tr. : 39,58 5,10 34,58

a) $C_6H_5 - CH = CH - C(C_6H_5)(OH) - CH_2 - COOCH_2 - CH_3$

e d OH c b a

δ en ppm.

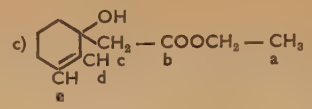
δ(CH_3)*a*	δ(CH_2)*b*	δ(CH_2)*c*	δ(OH)	δ(CH)*d*	δ(CH)*e*
triplet 1,11	quadruplet 4,08	singulet 3,03	singulet 4,78	doublet 6,38	doublet 6,76

b) $(CH_3)_2 - C = CH - C(CH_3)_d(OH) - CH_2 - COOCH_2 - CH_3$

f et f' e OH c b a

δ en ppm.

δ(CH_3)*a*	δ(CH_2)*b*	δ(CH_2)*c*	δ(OH)	δ(CH_3)*d*	δ($\rangle C = CH\rangle$)*e*	δ(CH_3) *f* et *f'*
triplet 1,23	quadruplet 4,1	singulet 2,5	singulet 3,46	singulet 1,3	multiplet 5,18	2 doublets 1,66 1,85



δ en ppm.

δ(CH_3)*a*	δ(CH_2)*b*	δ(OH)	δ(CH_2)*c*	δ(CH)*d* δ(CH)*e*
triplet	quadruplet	singulet	singulet	massif
1,24	4,12	3,50	2,43	5,65 5,65

4) *Préparation du zincique issu de l'α-bromoisobutyrate d'éthyle.* Le mode opératoire est identique au précédent.

5) *Préparation du zincique issu de l'α-bromodiéthylacétate d'éthyle.* L'attaque du zinc est plus laborieuse que dans les cas précédents. Le démarrage de la réaction est facilité par l'addition d'un cristal d'iode. De plus le chauffage doit être prolongé pendant 12 h environ.

6) Condensation : méthode en 2 temps.
La quantité théorique du dérivé carbonylé est introduite goutte à goutte vers 0°. Après traitements habituels et séchage sur $MgSO_4$, l'hydroxyester est distillé.

7) Résultats relatifs aux hydroxyesters non connus à notre connaissance : voir tableau VI.

8) Résultats relatifs aux acétates de β-hydroxyesters non connus à notre connaissance : voir tableau VII.

9) RMN : Les spectres ont été enregistrés sur appareil « Varian A-60 » (solvant CCl_4; référence interne TMS).

Bibliographie.

(1) A. Siegel et H. Keckeis, *Monatsh. Chem.*, 1953, **84**, 1953.
(2) C. A. Grob et P. Brenneisen, *Helv. chim. Acta*, 1958, **41**, 1184.
(3) W. R. Vanghan, S. C. Bernstein et M. E. Lorber, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 1790.
(4) L. K. H. Vinograd et N. S. Vul'fson, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1958, **123**, 97.
(5) M. H. Palmer et J. A. Reid, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 931.
(6) E. H. Charlesworth et P. Charleson, *Canad. J. Chem.*, 1968, **46**, 1843.
(7) M. Gaudemar, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 974.
(8) M. Gaudemar et J. Curé, *C.R. Acad. Sci.*, 1966, **262**, série C, 213.
(9) J. Curé et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci.*, 1967, **264**, série C, 97.
(10) J. Curé et M. Gaudemar, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 3244.
(11) F. Gaudemar-Bardone et M. Gaudemar, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 3065.
(12) M. Gaudemar et M. Martin, *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267**, série C, 1053.
(13) M. Faillebin, *C.R. Acad. Sci.*, 1923, **177**, 1118.
(14) F. A. Dickes et C. Andresen, *Ann. Chem.*, 1944, **555**, 46.
(15) Ph. Conard, D. Thesis Univ. of ILL, 1934, (ref. *Organic Reactions*, 5e edition Wiley et Sons, London, 1954, **1**, 22).
(16) V. J. Harding et C. Weizmann, *J. chem. Soc.*, 1910, **97**, 302.
(17) R. Heilmann et R. Glenat, *Bull. Soc. chim.*, 1950, p. 25.
(18) H. Vieregge et J. F. Arens, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1957, **76**, 546.
(19) Ph. Conard, D. Thesis Univ. of ILL 1934, (ref. *Organic Reactions*, 5 édition Wiley et Sons, London, 1954, **1**, 22.
(20) R. Hauser et D. S. Breslow, *Org. Syn.*, 1941, **21**, 51.
(21) G. J. Dain, *J. Phys. Soc. SSSR*, 1896, **28**, 593.
(22) G. A. R. Kon et R. P. Linstead, *J. chem. Soc.*, 1925, **127**, 620.
(23) R. Heilmann et R. Glenat, *Bull. Soc. chim.*, 1955, p. 1586.
(24) M. S. Newmann et R. Rosher, *J. org. Chem.*, 1944, **9**, 221.
(25) Y. Maroni-Barnaud et J. E. Dubois, *Bull. Soc. chim.*, 1953, p. C 27.
(26) S. Lindenbaum, *Ber.*, 1917, **50**, 1271.
(27) H. Rupe et E. Busolt, *Ber.*, 1907, **40**, 4538.
(28) O. Wallach, *Ann. Chem.*, 1902, **323**, 159.
(29) O. Wallach, *Ann. Chem.*, 1906, **347**, 328.
(30) J. C. Bardhan, *J. chem. Soc.*, 1928, p. 2604.
(31) J. Colonge et P. Dumont, *Bull. Soc. chim.*, 1947, p. 45.
(32) J. Javorsky et S. Reformatsky, *Ber.*, 1902, **35**, 3633.
(33) R. Kuhn et M. Hoffer, *Ber.*, 1932, **65**, 651.
(34) H. Rupe et W. Lotz, *Ber.*, 1903, **36**, 15.
(35) S. Reformatsky, *J. Prakt Chem.*, 1896, **54**, 469.
(36) J. Jacques et C. Weidmann, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1478.
(37) J. C. Dubois, J. P. Guette et H. B. Kagan, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 3008.

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE (1969)
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1968, n° 8, p. 3244.

N° 495. — Sur la réaction de Réformatsky. Condensation de la pulégone avec le zincique du bromacétate d'éthyle,

par Jacqueline Curé (*) et Marcel Gaudemar.

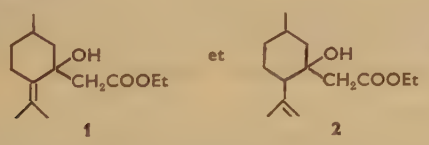
(Laboratoire de synthèse organométallique, Faculté des Sciences, bâtiment F, 9, quai Saint-Bernard, Paris, V^e.)

(*Manuscrit reçu le* 5.3.68.)

La condensation de la pulégone avec le zincique du bromacétate d'éthyle dans le méthylal ne conduit qu'au β-hydroxyester normalement attendu. Un seul diastéréoisomère est obtenu et la réaction est stéréospécifique.

Nous avons déjà signalé (1, 2) l'intérêt que pouvait présenter la décomposition de la synthèse de Réformatsky en ses deux phases fondamentales : préparation du métallique intermédiaire et condensation ultérieure avec un dérivé carbonylé. Au cours d'une étude d'ensemble sur les possibilités et les limites de notre méthode, nous examinons les cas où la réaction classique de Réformatsky conduit à des résultats anormaux. Notre technique est-elle susceptible de modifier les bilans ?

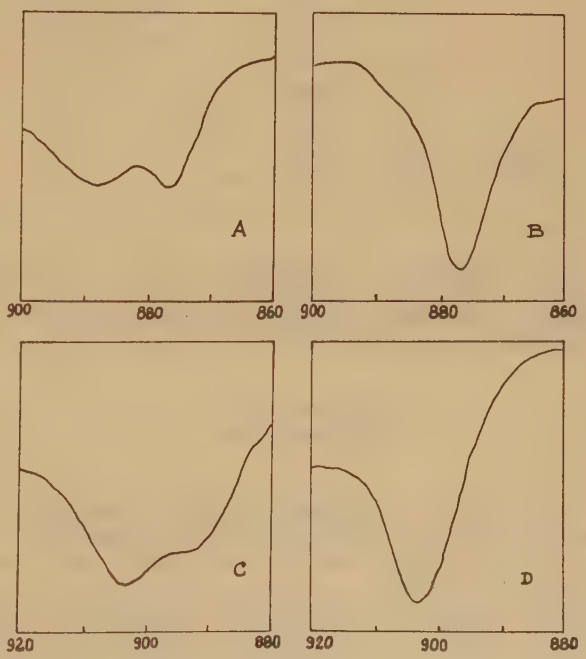
Un des exemples choisis est celui de la pulégone. M. Mousseron et coll. (3, 4) en condensant cette dernière avec le bromacétate d'éthyle en présence de zinc dans le benzène, obtiennent en quantités équimoléculaires les hydroxyesters :



1 2

1 est le produit normalement attendu; **2**, d'après les auteurs, provient de l'isopulégone formée par suite de l'énolisation de la pulégone au sein du milieu réactionnel. Le spectre IR de **2** est caractérisé par la vibration τ ($CH_2=$) à 11,23 μ, c'est-à-dire 890 cm^{-1}, vibration évidemment absente dans **1**. Notons que nous trouvons 892 cm^{-1}, valeur à peu près identique, et que l'absorption équivalente dans l'isopulégone se situe à 889 cm^{-1}.

Afin de nous familiariser avec cette série nous avons



Spectre IR.

A : pulégone technique.
B : pulégone purifiée.
C : mélange 1 + 2 obtenu par Réformatsky classique.
D : 1 obtenu par notre méthode.

(*) Ce mémoire constitue une partie de la thèse de M^me J. Curé.

repris la réaction du bromacétate d'éthyle avec la pulégone, en présence de zinc, à l'ébullition du benzène, suivant la technique classique de Réformatsky. La cétone utilisée a été purifiée par deux méthodes (5, 6, 7) sensiblement équivalentes quant au résultat : les spectres IR (fig. B) et de RMN montrent l'absence d'isopulégone. Nous avons, comme M. Mousseron et coll., obtenu les deux hydroxyesters. Toutefois, un dosage par méthode RMN donne seulement 20 à 25 % de **2**. Le spectre IR (fig. C) confirme la présence de **2**.

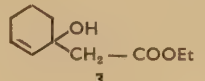
La pulégone, récupérée après cette réaction de Réformatsky, est exempte d'isopulégone, à la précision près des spectres IR et de RMN. Cette remarque rend assez improbable l'hypothèse de M. Mousseron et coll. sur la genèse de l'hydroxyester 2, à moins, évidemment, que nous ayons perdu l'isopulégone par polymérisation au cours de la distillation; cette éventualité n'est pas à rejeter en série méthénique. Nous supposons, sans toutefois pouvoir le justifier par des faits expérimentaux précis, que **2** se déduit de **1**, au stade alcoolate, par migration prototropique.

La réaction effectuée suivant notre méthode, c'est-à-dire préparation préalable du métallique dans le méthylal, puis condensation avec la cétone, ne conduit qu'à l'hydroxyester **1**. Les spectres IR (fig. D) et de RMN le montrent. Nous avons vérifié, de plus, que **1** présente un pouvoir rotatoire analogue à celui du produit isolé par M. Mousseron à partir du mélange **1** + **2** : nous trouvons $[\alpha]_D^{25} = +40°$ ($CHCl_3$) alors que M. Mousseron indique + 39°, dans les mêmes conditions. Nos principaux résultats sont résumés dans le tableau; la pulégone est chaque fois exempte d'isopulégone. Signalons, enfin, que la technique de Réformatsky dans le méthylal ne fournit également que **1**.

Technique	Temps réactionnel en h	Solvant	t °C de la condensation	Rdt	
				1 %	2 %
a	1,15	méthylal	— 15	33	0
—	—	—	— 10	35	0
—	—	—	0	36	0
—	—	—	10	36	0
b	2,30	—	45	58	0
—	0,50	benzène	80	27	

a : technique en deux temps.
b : technique classique de Réformatsky.

Afin d'interpréter convenablement le spectre de RMN de **1** nous avons jugé utile d'étudier d'abord un cas plus simple : l'hydroxyester obtenu à partir de la cyclohexènone et du bromacétate d'éthyle (8) :



3

Notre méthode nous a permis d'obtenir **3** avec un rendement de 36 %. Les déplacements chimiques sont faciles à déterminer, exception faite pour les CH_2 du cycle (voir partie expérimentale).

D'après le spectre de RMN de **1**, il semble qu'un seul diastéréoisomère se soit formé. Une difficulté s'est présentée : l'interprétation du signal à 4 pics fourni par le groupe CH_2 en α de la fonction ester. Il s'agit, en fait, des deux doublets d'un système A B, les deux hydrogènes géminés n'étant pas équivalents, vraisemblablement par suite de la chélation entre les fonctions alcool et ester. Nous avons vérifié, avec les notations habituelles, que

$$\frac{I_2}{I_1} = \frac{I_3}{I_4} = \frac{D + J}{D - J}.$$

La constante de couplage est égale à 15 c.p.s., ce qui est tout à fait compatible avec un tel système. De plus, un spectre effectué dans le benzène, à la place de CCl_4, se traduit par un déplacement chimique vers les champs faibles, la constante de couplage ne variant pas.

Enfin, les spectres de RMN et IR de **1** et de **3** montrent l'absence d'addition 1-4. Ce résultat était prévisible car J. E. Dubois et coll. (9), après avoir réalisé une réaction de Réformatsky entre cyclohexènone et bromoisobutyrate d'éthyle, concluent à l'absence du phénomène de Kohler.

En conclusion, quand une synthèse de Réformatsky est faite dans le méthylal entre la pulégone et le bromacétate d'éthyle, soit par la technique classique, soit par notre méthode, seul est obtenu l'hydroxyester normalement prévu. De plus, ce dernier ne paraît être constitué que par un seul diastéréoisomère; la réaction est donc stéréospécifique, mais l'état de nos recherches ne nous permet pas d'attribuer actuellement une configuration et une conformation au produit obtenu.

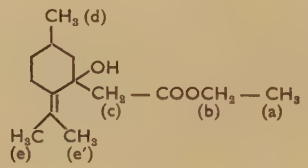
Partie expérimentale.

I. *Purification de la pulégone.*

a) La pulégone technique est convertie en semi-carbazone et régénérée selon la méthode de R. B. Turner et D. M. Voitle (7). Eb_{15} = 98-100 °C, Rdt = 32 %.

b) La purification est effectuée par SO_4H_2 concentré suivant le mode opératoire indiqué par W. Menschick et Coll. (5). Eb_{15} = 98-100 °C, Rdt = 30 %.

II. *Préparation de* **1**.



L'appareillage est classique.

a) *Méthode en deux temps.*

Le métallique est préparé à partir de 26 g de zinc (excès), 33,4 g de bromacétate d'éthyle et 150 cm³ de méthylal. Le zinc est recouvert par une petite quantité de solvant. Après addition de quelques cm³ de bromester, le milieu est porté à ébullition. La réaction démarre vigoureusement. Le mélange solvant-bromester est introduit en 20 mn afin de maintenir le reflux. Une fois l'introduction terminée, l'ébullition est poursuivie 30 mn.

Condensation.

A une solution de 39 g (0,2 mole) de pulégone dans 50 cm³ de méthylal est ajouté goutte à goutte le métallique. Après traitements habituels et séchage sur CO_3K_2 nous obtenons **1** (voir tableau); $Eb_{0,04}$ = 93-95 °C, $n_D^{21} = 1,477$; $d_4^{21} = 1,003$.

Analyse $C_{14}H_{24}O_3$: Calc. % : C 69,96 H 10,07
Tr. : 70,20 10,20

IR: Les spectres ont été enregistrés sur appareil « Hitachi Épi G 2 » étalonné suivant les Tables de l'Union Internationale de Chimie pure et appliquée ν(OH) : vers 3 500 cm^{-1}; ν(C = O) : large bande avec maximum à 1 712 cm^{-1}.

RMN: Les spectres ont été enregistrés sur appareil « Varian A-60 » (solvant CCl_4; référence interne TMS).

δ en ppm

δ(CH_3) *a*	δ(CH_2) *b*	δ(OH)
1,23	4,10	3,55
δ(CH_2) *c*	δ(CH_3) *d*	δ(CH_3) *e* et *e'*
2,77 2,41	0,89	1,66

b) *Méthode classique (benzène)* : suivant MELVIN S. NEWMAN (10).

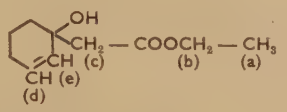
c) *Méthode classique (méthylal).*

Nous sommes partis de 26 g de zinc (excès), 33,4 g (0,2 mole) de bromester, 150 cm³ de méthylal et 39 g (0,2 mole) de pulégone.

Le zinc est recouvert par une petite quantité de solvant. Après addition de quelques cm³ de bromester pur, le milieu est porté à l'ébullition. Une fois la réaction démarrée, le mélange bromester, pulégone et méthylal est ajouté goutte à goutte de façon à maintenir le reflux. Lorsque l'addition est terminée, l'ébullition est poursuivie 30 mn.

Après traitements habituels et séchage sur CO_3K_2 nous obtenons **1** (voir tableau).

III. *Préparation de* **3**.



Le mode opératoire est identiuqe à **1***a*. A partir de 18 g (0,16 mole) de cyclohexènone, nous avons obtenu 10 g de **3**; $Eb_{0,04}$ = 72-75 °C, n_D^{21} = 1,472 d_4^{21} = 1,050; Rdt = 36 %.

Analyse $C_{10}H_{16}O_3$: Calc. % : C 65,19 H 8,75
Tr. : 65,20 8,80.

IR ν(OH) vers 3 500 cm^{-1}; ν(C = O) trés large bande vers 1 720 cm^{-1}.

RMN

δ en ppm

δ(CH_3) *a*	δ(CH_2) *b*	δ(OH)
1,24	4,12	3,50
δ(CH_2) *c*	δ(CH) *d*	δ(CH) *e*
2,43	5,65	5,65

BIBLIOGRAPHIE.

(1) M. GAUDEMAR et J. CURE, *C.R.*, 1966, **262**, 213.
(2) J. CURE et M. GAUDEMAR, *C.R.*, 1967, **264**, 97.
(3) M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET et J. NEYROLLES, *C.R.*, 1960, **251**, 2447.
(4) M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET, J. NEYROLLES et Y. BEZIAC, *Bull. Soc. Chim.*, 1963, p. 1483.
(5) *Beilstein*, 7, II, 82.
(6) W. MENSCHIK, I. H. PAGE et K. BOSSERT, *Ann. Chim.*, 1932, **495**, 231.
(7) O. WALLACH et E. EVANS, *Ann. Chim.*, 1908, **360**, 46.
(8) R. B. TURNER et D. M. VOITLE, *J. amer. Soc.*, 1951, **73**, 1408.
(9) J. C. DUBOIS, J. P. GUETTE et H. B. KAGAN, *Bull. Soc. Chim.*, 1966, p. 3008.
(10) MELVIN S. NEWMAN, *J. amer. Soc.*, 1942, **64**, 2131.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France.*
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 3e trimestre 1968.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1970, n° 8-9, p.2962.

N° 512. — Méthoxyméthylation au moyen du méthylal.

I. — Méthoxyméthylation des organozinciques et des alcoolates zinciques issus des α-bromesters. Compétition avec l'acylation,

par Jacqueline Curé (*) et Marcel Gaudemar.

(Laboratoire de synthèse organométallique, Faculté des Sciences, Bâtiment F, 9, Quai Saint-Bernard, Paris, 5e.)

(*Manuscrit reçu le* 23.3.70.)

La méthoxyméthylation des organozinciques issus des α-bromesters est facilement réalisable au moyen des halogénures d'acides en présence de méthylal :

$$BrZnC(H)(R)-COOEt \xrightarrow[CH_2(OCH_3)_2]{CH_3-COCl} CH_3-O-CH_2-C(H)(R)-COOEt$$

Cette réaction peut être étendue à divers acétals $>C(OR)_2$ pour conduire aux esters β-éthers $R-O-C(H)-C(H)-COOEt$.

Dans les mêmes conditions, les alcoolates zinciques se comportent d'une façon analogue :

$$BrZnO-C(H)-C(H)-COOEt \xrightarrow[CH_2(OCH_3)_2]{CH_3-COCl} CH_3-O-CH_2-O-C(H)-C(H)-COOEt.$$

Par contre, si l'on remplace le chlorure d'acétyle par l'anhydride acétique, toujours dans le méthylal, l'acylation est observée.

La méthoxyméthylation, ou introduction du groupe CH_3-O-CH_2, est communément réalisée à l'aide de l'éther chlorométhylique. C'est une vieille méthode (1), sur laquelle nous ne nous étendrons pas.

Assez récemment, une autre technique d'alcoxyméthylation (2) a été décrite à partir des magnésiens $R-O-CH_2MgX$, stables à $-25°$. Remarquons que ces deux méthodes sont fondamentalement différentes, la première procédant par l'intermédiaire d'un carbocation, la seconde d'un carbanion.

L'objet de ce mémoire est la description d'un procédé de méthoxyméthylation, et d'alcoxyalcoylation en général, utilisant le carbocation $R-O-C^{\oplus}(H)$, sans qu'il soit fait appel à l'éther chlorométhylique correspondant préalablement préparé. Un tel carbocation ($R = CH_3$) se forme par coupure du méthylal au moyen du chlorure d'acétyle en présence de sels de zinc. Il sera ainsi facile d'introduire le groupe CH_3-O-CH_2. La méthode est facilement généralisable aux acétals $>C(OR)_2$, produits commerciaux ou d'accès commode, qui dans les mêmes conditions fourniront les groupes $R-O-C(H)$ les plus divers.

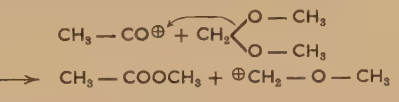
(*) Ce mémoire constitue une partie de la thèse de Mme J. Curé.

I. — Méthoxyméthylation des organozinciques issus des α-bromesters.

L'action d'un halogénure d'acide sur un organométallique au sein du méthylal laisse prévoir au moins deux réactions :

— acylation classique par l'ion acylium formé en milieu acide de Lewis; le substrat acylé peut ensuite évoluer. Exemple : synthèse des alcools tertiaires.

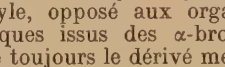
— coupure du solvant par l'ion acylium, avec formation du carbocation méthoxyméthyle :



ce dernier étant susceptible d'attaquer l'organométallique pour conduire à un composé méthoxyméthylé.

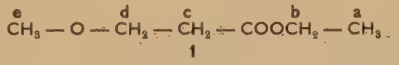
Au cours des réactions de ce type, il y a donc compétition entre l'acylation et méthoxyméthylation. C'est ainsi que le chlorure d'acétyle, opposé aux organozinciques ou aux alcoolates zinciques issus des α-bromesters au sein du méthylal, donne toujours le dérivé méthoxyméthylé exclusivement; au contraire, l'anhydride acétique acyle normalement les alcoolates.

Nous avons observé le premier exemple de méthoxyméthylation par la méthode que nous décrivons en opposant le chlorure d'acétyle à l'organozincique $BrZnCH_2$—COOEt dans le méthylal. Le composé obtenu n'est pas l'acétylacétate d'éthyle; ce n'est pas non plus l'alcool



ou l'un de ses dérivés : points d'ébullitions, analyses et spectres IR ou de RMN ne sont pas en accord.

La spectrographie de RMN permet d'établir aisément la formule sans aucune ambiguïté; il s'agit du β-méthoxypropionate d'éthyle :



Le groupe éthoxy se présente comme prévu sous forme de deux massifs : *a*, triplet à $1{,}23.10^{-6}$ et *b*, quartet à $4{,}10.10^{-6}$; $J_{ab} = 7{,}3$ Hz. Les déplacements chimiques des groupes méthylènes *c* et *d* sont corrects : *c*, triplet à $2{,}44.10^{-6}$; *d*, triplet à $3{,}56.10^{-6}$; $J_{cd} = 6{,}6$ Hz. Enfin, le groupe méthyle e résonne sous forme d'un singulet à $3{,}28.10^{-6}$. Les intégrations sont en accord avec la formule.

La mesure de la masse moléculaire et l'analyse carbone-hydrogène confirment cette formule.

Ce type de synthèse a été appliqué aux divers organozinciques du tableau I.

La réaction n'est pas limitée au méthylal seul. Les acétals les plus divers sont susceptibles de subir la coupure indiquée précédemment. Les rendements sont généralement bons.

Dans le cas des acétals autres que le méthylal, il suffit de préparer l'organométallique dans le méthylal, puis de chasser ce dernier sous vide. L'organométallique se redissout aisément dans l'acétal choisi.

Nos résultats relatifs à l'alcoxyalcoylation des organozinciques son rassemblés dans le tableau I. Ces résultats appellent quelques commentaires :

a) certains éther-oxydes β-esters ont été déjà préparés par E. Rehberg et C. H. Fischer (3) en additionnant les alcools sur les esters α-éthyléniques; mais notre méthode est plus facile à metttre en œuvre.

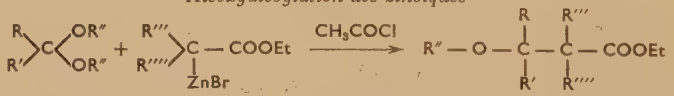
b) Nous avons essayé de méthoxyméthyler les organozinciques par l'éther chlorométhylique; les rendements sont inférieurs de 10 à 20 %.

c) Un essai de méthoxyméthylation, par notre méthode, du bromure de butylmagnésium au sein du méthylal, s'est soldée par un échec. Il se forme l'alcool tertiaire par synthèse de Grignard. Ce résultat est sans doute dû au fait que l'enchaînement C — O — C est coupé par les halogénures d'acides moins facilement en présence d'halogénure de magnésium qu'en présence d'halogénure de zinc. Nous apportons deux arguments :

— une excellente préparation des halogénures propargyliques $BrCH_2 - C \equiv C - R$ consiste à traiter les éther-oxydes $CH_3 - O - CH_2 - C \equiv C - R$ par le bromure d'acétyle en présence de bromure de zinc (4). Par contre,

TABLEAU I

Alcoxyalcoylation des zinciques



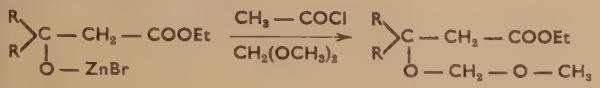
Acétal	Zincique	Rdt %	Eb°/mmHg	d_4^{22}	n_D^{22}	Analyses	Litt.
R = R′ = H R″ = CH_3	R‴ = R⁗ = H	66	79-80/56	0,982	1,402	$C_6H_{12}O_3$ Calc. % : C 54,53 H 9,15 Tr. : 54,87 9,11	(3)
R = R′ = H R″ = CH_3	R‴ = H R⁗ = C_2H_5	58	66-67/12	0,980	1,409	$C_8H_{16}O_3$: Calc. % : C 59,98 H 10,07 Tr. : 59,86 10,16	
R = R′ = H R″ = CH_3	R‴ = R⁗ = CH_3	51	55-56/13	0,978	1,405	$C_8H_{16}O_3$ Calc. % : C 59,98 H 10,07 Tr. : 59,94 10,13	
R = R′ = H R″ = C_2H_5	R‴ = R⁗ = H	52	90-92/55	0,968	1,404	$C_7H_{14}O_3$ Calc. % : C 57,51 H 9,65 Tr. : 57,39 9,76	(3)
R = H R = R′ = CH_3	R‴ = R⁗ = H	52	86-87/56	0,981	1,404	$C_7H_{14}O_3$ Calc. % : C 57,51 H 9,65 Tr. : 57,56 9,58	
R″ = H R′ = CH_2Br R″ = CH_3	R‴ = R⁗ = H	57	100-102/11	1,342	1,457	$C_7H_{13}O_3Br$: Calc. % : C 37,34 H 5,82 Br 35,50 Tr. : 37,18 6,05 35,42	(3, 7)

a réaction échoue si ce dernier est remplacé par du bromure de magnésium;

— au sein du méthylal, le zincique du bromomalonate l'éthyle est méthoxyméthylé par le chlorure d'acétyle, andis que le magnésien, dans le même solvant, est acylé. Cette étude sera développée dans le mémoire qui fait suite.

II. — Méthoxyméthylation des alcoolates zinciques issus des α-bromesters.

La méthode de méthoxyméthylation par coupure du méthylal est facilement applicable aux alcoolates obtenus en condensant les organozinciques d'α-bromesters avec les aldéhydes et les cétones :

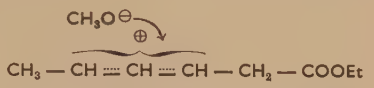


Les spectres de RMN montrent qu'il se forme bien un dérivé méthoxyméthylé. Nous avons confirmé ce fait en méthoxyméthylant l'alcoolate $C_6H_5-CH(OZnBr)-CH_2-COOEt$ par la technique proposée ici, d'une part, et par l'éther chlorométhylique, d'autre part; les produits obtenus sont identiques.

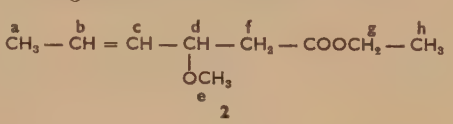
Nos résultats sont rassemblés dans le tableau II.

tableau V et VII], comme acétates de β-hydroxyesters sont en réalité des dérivés méthoxyméthylés, sauf un (issu de $CH_3-CH=CH-CH(OZnBr)-CH_2-COOEt$) qui est un dérivé méthylé, comme nous allons le voir.

En effet, notre méthode de méthoxyméthylation ne s'applique pas dans ce cas (et sans doute dans le cas de tout autre alcoolate de même type). Dans cet alcoolate rattaché à la série allylique, la coupure C — O est très facile; le bilan de la réaction, sans qu'aucune spéculation ne soit faite sur le mécanisme, peut s'interpréter par la fixation de $CH_3-O^{\ominus}$* sur le carbocation mésomère :

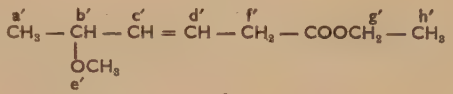


car nous observons la formation d'un mélange en parties sensiblement égales des deux isomères :



2

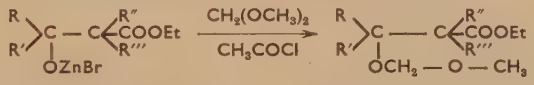
et



3

TABLEAU II

Méthoxyméthylation des alcoolates zinciques.



R	Rdt %	Eb°/mmHg	d_4^{22}	n_D^{22}	Analyses
R = H R′ = CH_3 R″ = R‴ = H	56	32-33/0,08	0,998	1,414	$C_8H_{16}O_4$: Calc. % : C 54,53 H 9,15 Tr. : 54,30 9,13
R = H R′ = C_3H_7 R″ = R‴ = H	58	47-48/0,05	0,989	1,419	$C_{10}H_{20}O_4$: Calc. % : C 58,80 H 9,87 Tr. : 59,08 8,79
R = H R′ = $(CH_3)_2CH$ R″ = R‴ = H	50	102-103/11	0,981	1,423	$C_{10}H_{20}O_4$: Calc. % : C 58,80 H 9,87 Tr. : 59,68 9,14
R = H R′ = $(CH_3)_3C$ R″ = R‴ = H	55	56-58/0,09	0,988	1,425	$C_{11}H_{22}O_4$: Calc. % : C 60,52 H 10,16 Tr. : 60,85 10,08
R = H R′ = C_6H_5 R″ = R‴ = H	74	105-106/0,2	1,077	1,486	$C_{13}H_{18}O_4$: Calc. % : C 65,53 H 7,61 Tr. : 66,32 7,18
R = R′ = CH_3 R″ = R‴ = H	51	88-89/10	0,991	1,419	$C_9H_{16}O_4$: Calc. % : C 57,43 H 8,57 Tr. : 57,34 8,63
R = H R′ = CCl_3 R″ = R‴ = CH_3	49	102-103/0,1	1,264	1,471	$C_{10}H_{17}O_4Cl_3$: Calc. % : C 39,03 H 5,56 Cl 34,60 Tr. : 39,58 5,10 34,58

Signalons que dans un travail récent (5), nous avions traité divers alcoolates zinciques par le chlorure d'acétyle, pensant obtenir ainsi les acétates correspondants. C'est l'analyse ultérieure par RMN qui nous a permis de nous apercevoir de cette erreur, celle-ci étant très difficilement décelable par la seule spectrographie IR ou par analyse carbone-hydrogène. Les produits précédemment publiés [(5),

L'analyse par RMN (tableau III) confirme ces structures et les pourcentages respectifs, compte tenu de la position des signaux communs et des signaux différenciés, et

(*) Nous ne formulons aucune hypothèse sur l'origine de cet ion, ni sur son existence réelle. Nous disons simplement que tout se passe comme si un tel ion attaquait le carbocation mésomère.

TABLEAU III. — *Spectres de RMN des isomères* **2** *et* **3**.

δ Identiques ou peu différents.

Massifs	*b*, *b'*	*c*, *c'*	*d*, *d'*	*e*, *e'*	*g*, *g'*	*h*, *h'*
Nature des massifs	Multiplet complexe	Multiplet complexe	Multiplet complexe	Singulet	Quartet	Triplet
δ en 10^{-6}	vers 5,5	vers 5,5	vers 3,7	3,17	4,09 (*) 4,07 (*)	1,22 (**)

(*) Les deux quartets sont bien différenciés, mais l'attribution particulière à *g* et à *g'* ne peut évidemment pas être faite.
(**) En structure fine, deux triplets imbriqués apparaissent nettement.

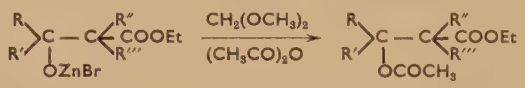
δ très différents.

Massifs	*a*	*a'*	*f*	*f'*
Nature des massifs	Doublet	Doublet	2 quartets (*)	Doublet
δ en 10^{-6}	1,71	1,15	vers 2,4 (**)	3,01

(*) Dans les structures R — CH(O — A) — CH_2 — COOEt étudiées ici, où A est égal à CH_3, CH_2 — O — CH_3 ou CO — CH_3, les protons >CH — CH_2 — constituent souvent un système ABX.

(**) Il s'agit de la partie AB du système ABX; la partie X est trop imbriquée dans d'autres massifs pour que le système puisse être complètement résolu. $J_{AB} = 15{,}2$ Hz.

TABLEAU IV. — *Acylation des alcoolates zinciques*



R	Rdt %	Eb°/mmHg	d_4^{22}	n_D^{22}	Analyses	RMN δ (CH_3 — CO) 10^{-6}
R = H R' = CH_2 — CH = CH R'' = R''' = H	52	68-69/0,2	0,961	1,433	$C_{10}H_{16}O_4$: Calc. %: C 59,98 H 8,05 Tr. : 59,26 7,86	1,86
R = H R' = $(CH_3)_2CH$ R'' = R''' = H	45	104-105/10	0,990	1,420	$C_{10}H_{18}O_4$: Calc. %: C 59,38 H 8,97 Tr. : 59,58 8,85	1,96
R = H R' = C_6H_5 R'' = R''' = H	71	104-105/0,1	1,034	1,490	$C_{13}H_{16}O_4$: Calc. %: C 66,08 H 6,83 Tr. : 65,96 6,73	1,74
R = H R' = CCl_3 R'' = R''' = H	45	90-91/0,1	1,108	1,463	$C_8H_{11}O_4Cl_3$: Calc. %: C 34,57 H 3,99 Cl 38,40 Tr. : 34,75 4,14 38,22	2,1
R = R' = CH_3 R'' = R''' = H	48	82-84/12	0,984	1,421	$C_9H_{16}O_4$: Calc. %: C 57,43 H 8,57 Tr. : 57,34 8,63	1,90
R = H R' = CCl_3 R'' = R''' = CH_3	46	101-103/0,1	1,269	1,468	$C_{10}H_{15}O_4Cl_3$: Calc. %: C 39,31 H 4,95 Cl 34,82 Tr. : 39,60 5,07 35,11	2,18

compte tenu du fait que l'intégration du proton dans ces derniers n'est égale qu'à moitié de l'intégration du proton dans les signaux communs.

A ce propos, notons que les différents composés $CH_3—O—CH_2—O—R$, $CH_3—O—R$ et $CH_3—CO—O—R$ se différencient sans risque d'erreur en RMN. Les premiers présentent un singulet ($CH_3—O$) vers $3{,}2.10^{-6}$ et un singulet ($O—CH_2—O$) vers $4{,}5.10^{-6}$; ce dernier singulet est parfois remplacé par un système AB quand la nature de R rend les deux protons inéquivalents (voir la partie expérimentale). Les seconds sont caractérisés par un singulet ($CH_3—O$) seul vers $3{,}2.10^{-6}$. Les troisièmes, enfin, montrent un singulet ($CH_3—CO—O$) seul vers 2.10^{-6}. Toutes ces résonances sont intenses et aucune confusion ne nous paraît possible.

III. — Acylation des alcoolates zinciques issus des α-bromesters.

Par suite de la coupure du solvant, l'action du chlorure d'acétyle au sein du méthylal sur les alcoolates zinciques ne donne pas l'acylation.

Si l'on désire acyler, une solution consiste, une fois l'alcoolate obtenu, à changer de solvant. Le méthylal est éliminé sous vide et remplacé par de l'éther; l'acétylation est alors possible, mais les rendements sont souvent médiocres.

Il vaut beaucoup mieux travailler en milieu méthylal et utiliser, comme agent acylant, l'anhydride acétique. Le méthylal est beaucoup moins sensible à ce dernier et les acétates de β-hydroxyesters sont ainsi régulièrement obtenus avec des rendements convenables :

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau IV.

Partie expérimentale.

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R 12 (solvant CCl_4; référence interne : TMS).

I. — *Alcoxyalcoylation des organozinciques : mode opératoire général.*

a) Méthoxyméthylation.

A l'organozincique préparé suivant la référence (6), on ajoute un équivalent de CH_3COCl dissous dans un égal volume de méthylal. Une fois l'introduction terminée, l'agitation est maintenue 1 h environ puis le mélange réactionnel est jeté dans l'eau glacée. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau et séchées sur $MgSO_4$. Le solvant est chassé et le résidu distillé. Résultats : tableau I.

b) Alcoxyalcoylation.

Le méthylal est chassé sous vide. L'organométallique est alors redissous dans l'acétal choisi et traité par un équivalent de CH_3COCl. Après traitements habituels et séchage sur $MgSO_4$ le solvant est chassé et le résidu distillé. Résultats : tableau I.

c) Les structures sont confirmées par analyse des spectres de RMN.

II. — *Méthoxyméthylation des alcoolates zinciques.*

Le dérivé carbonylé est condensé, avec l'organozincique préparé au sein du méthylal, suivant la méthode développée à la référence (5).

Après 1 ou 2 h d'agitation on introduit, vers 0°, 80 % de la quantité stœchiométrique de CH_3COCl. L'agitation est poursuivie pendant 2 h à 0°. Après hydrolyse à l'eau glacée, extraction à l'éther, lavage à l'eau des phases organiques réunies, séchage sur $MgSO_4$, le solvant est éliminé et le dérivé méthoxyméthylé distillé. Résultats : tableau II.

Les paramètres de RMN caractéristiques des dérivés méthoxyméthylés sont réunis dans les tableaux V_A et V_B.

III. — *Acylation des alcoolates zinciques.*

A l'alcoolate préparé comme précédemment, on ajoute, vers 0°, la quantité théorique d'anhydride acétique dissous dans 50 cm³ de méthylal. Le mélange réactionnel est abandonné une quinzaine d'heures à 0°.

Après traitements habituels et séchage sur $MgSO_4$, le solvant est éliminé et le dérivé acylé distillé. Résultats tableau IV.

Analyse RMN : tableau VI.

TABLEAU V_A

Dérivés méthoxyméthylés.

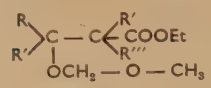
$$R—CH(OCH_2—O—CH_3)—CH_2—COOEt$$

R	$O—CH_2—O$				$O—CH_3$		$—CH—CH_2$		
	Nature du système	δ_A 10^{-6}	δ_B 10^{-6}	J_{AB} Hz	Nature du système	δ_A 10^{-6}	Nature du système	Partie X 10^{-6}	Partie AB 10^{-6}
CH_3	A_2	4,53			A_3	3,28	ABX (*)	vers 4	vers 2,4 $J_{AB} = 15{,}2$ Hz
C_3H_7	AB	4,55	4,51	7,1	A_3	3,26	ABX (*)	vers 4	vers 2,4 $J_{AB} = 15{,}3$ Hz
$(CH_3)_2CH$	AB	4,60	4,54	7	A_3	3,28	ABX (**)	vers 3,8	vers 2,4
$(CH_3)_3C$	AB	4,55	4,47	6,6	A_3	3,26	ABX (**)	vers 3,6	vers 2,3
C_6H_5	A_2 Limite AB	4,41			A_3	3,24	ABX (***)	$J_{AX} = 9{,}27$ Hz $J_{BX} = 4{,}70$ Hz $\delta_X = 4{,}98$	$\delta_A = 2{,}75$ $\delta_B = 2{,}59$ $J_{AB} = 15{,}3$ Hz

(*) La partie X sort dans d'autres massifs et le système ABX ne peut être résolu.
(**) La partie AB est mal définie et le système ABX ne peut pas être résolu.
(***) Calculé par la méthode des sous-spectres.

TABLEAU V_B

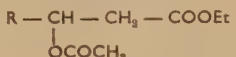
Dérivés méthoxyméthylés



R et R′	O — CH_2 — O				O — CH_3	
	Nature du système	δ_A	δ_B	J_{AB} Hz	Nature du système	δ_A 10^{-6}
R = CH_3 ..... R′ = CH_3 ..... R″ = R‴ = H	A_2	4,65			A_3	3,30
R = H ..... R′ = CCl_3 ..... R″ = R‴ = CH_3	AB	4,98	4,92	6,2	A_3	3,45

TABLEAU VI

Dérivés acylés.



R	— CH — CH_2 —						
	Nature du système	Partie X 10^{-6}	Partie AB 10^{-6}	δ_A	δ_B	J_{AB} Hz	J_{AX} J_{BX} en Hz
CH_3 — CH = CH	ABX (*)	vers 5,5	vers 2,5				
$(CH_3)_2CH$	A_2X (*) limite ABX	vers 4,97	vers 2,4				
C_6H_5	ABX			2,89	2,60	15,5	J_{AX} = 8,7 J_{BX} = 5,46
Cl_3C	ABX			3,09	2,86	15,9	J_{AX} = 3,2 J_{BX} = 9,1

(*) Parties X et AB mal définies : le système ne peut être résolu.

Bibliographie.

(1) J. L. Hamonet, *Bull. Soc. chim.*, 1908, p. 256.
(2) H. Normant et B. Castro, *C.R.*, 1963, **257**, 2115.
(3) C. E. Rehberg et C. H. Fischer, US Patent, 1950, 2504151, (cf. *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 6429 *h*).
(4) R. Couffignal, M. Gaudemar et P. Perriot, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3909.
(5) J. Cure et M. Gaudemar, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 2471.
(6) J. Cure et M. Gaudemar, *C.R. Acad. Sci.*, 1927, **264**, série C.
(7) R. Rambaud, *Bull. Soc. chim.*, 1957, p. 681.

IMPRIMERIE DURAND — 28-LUISANT.
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation 8 7